

ARTICOLI ORIGINALI

High-Tone External Muscle Stimulation pazienti con CKD e sarcopenia



Lucia Di Micco¹, Stefania Marzocco², Simona Adesso², Antonella De Blasio¹, Giuseppina Autore², Maria Luisa Sirico¹, Biagio Di Iorio¹

(1) UOC di Nefrologia, Ospedale "A. Landolfi" Hospital, Solofra (AV), Italia

(2) Dipartimento di Farmacia, Università di Salerno Italia

Corrispondenza a: Dr. Biagio R Di Iorio; UOC of Nephology, "A. Landolfi" Hospital, Via Melito, snc; I-83029 Solofra (AV), ITALY; Mail: br.diiorio@gmail.com

Abstract

Obiettivo: Lo scopo dello studio è di verificare in soggetti con sarcopenia l'effetto di high-tone external muscle stimulation (HTEMs) nel migliorare l'escrezione urinaria dei cataboliti azotati.

Metodi: Abbiamo sottoposto a un protocollo sperimentale, che confronta gli effetti di HTEMs versus SHAM, 12 soggetti consecutivi con CKD e sarcopenia da mancata deambulazione per verificare modifiche dell'escrezione urinaria di cataboliti renali. Abbiamo utilizzato il Multidimensional Prognostic Index (MPI) per valutare il rischio di mortalità ad un anno basato sulla esecuzione di una Valutazione Multidimensionale dell'anziano. I 12 soggetti studiati presentano un MPI > 0.6 (grado severo).

Risultati: Durante HTEMs il volume urinario aumenta del 22% ($p=0.049$), e allo stesso modo la creatininuria (che aumenta del 40%, $p=0.034$), con conseguente miglioramento della clearance della creatinina che aumenta del 26% ($p=0.041$). Non vi è differenza statistica per l'azoturia (che aumenta dell'11%, $p=0.526$), la sodiuria (che si riduce del 42%, $p=0.121$) e la potassiuria ($p=0.491$). Contemporaneamente l'Ossido Nitrico varia da 44.1 ± 5.1 a 38.4 ± 5.3 dopo la prima ora, a 36.4 ± 4.8 dopo la seconda ora per tornare a 41.1 ± 5.7 alla terza ora e a 46.9 ± 5.0 $\mu\text{M/L}$ alla quarta ora ($p=0.008$) durante HTEMs, mentre rimane invariata, rispettivamente 43.6 ± 6.1 , 43 ± 6.4 , 42.8 ± 5.5 , 43 ± 4.7 , e 42.8 ± 5.8 $\mu\text{M/L}$ durante la fase Sham ($p=0.992$).

Conclusioni: i nostri dati mostrano che HTEMs migliora la microcircolazione e, attraverso tale meccanismo, potrebbe contribuire a ridurre il danno renale in soggetti anziani e con grave atrofia muscolare.

Parole chiave: ossido nitrico, sarcopenia, stimolazione elettrica muscolare

Introduzione

La debolezza muscolare, definita come l'incapacità di generare forza è comune nei pazienti con insufficienza renale cronica [1] (full text) [2] (full text). Essa è progressiva durante l'evoluzione di CKD [3]. La diminuzione della massa muscolare comporta sia una diminuzione della dimensione della fibra muscolare (atrofia) che del numero di fibre muscolari (ipoplasia). Vi è una eziologia multifattoriale dovuta a cambiamenti ormonali, immunologici, alla presenza di infiammazione e di acidosi metabolica in questi pazienti, alla ridotta assunzione di proteine e di energia, all'inattività fisica, all'eccesso di angiotensina II, ad anomalie di insulina / fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I), e all'espressione di miostatina [4].

Parallelamente, il numero dei soggetti anziani aumenta in modo esponenziale nella popolazione CKD, che rappresenta di per sé una categoria di pazienti che sono pronti alla perdita di massa muscolare per la tendenza all'inattività fisica con il progredire dell'età. I pazienti anziani con gravi deficit della deambulazione sono maggiormente a rischio di sarcopenia [4]. Recentemente è stato descritto il ruolo chiave della disfunzione endoteliale e dei disturbi dell'ossido nitrico (NOx) [5]. È descritto che l'attività fisica riduce la degradazione delle proteine muscolari, migliora la sensibilità all'insulina e aumenta la formazione di NOx [6] (full text) [7] (full text). Perciò, l'atrofia muscolare può essere prevenuta durante un periodo prolungato di immobilizzazione [8]; e HTEMS ad alta frequenza tra 4,100 e 33,000Hz è ben tollerata [9]. Alla luce di queste ipotesi, abbiamo studiato 12 pazienti consecutivi anziani (età maggiore di 75 anni) con CKD e con gravi difficoltà a deambulare in maniera autonoma e autosufficiente. Essi presentavano un Multidimensional Prognostic Index (MPI) superiore a 0.6 [10]. Lo scopo dello studio era quello di valutare se HTEMS potesse migliorare la funzione renale nei soggetti anziani con CKD con grave sarcopenia e impossibilità alla deambulazione.

Materiali e Metodi

Popolazione

La Tabella 1 mostra i dati basali dei partecipanti allo studio. Dodici consecutivi pazienti sono venuti alla nostra osservazione tra il 1 gennaio 2008 e il 31 dicembre 2014. La loro età media dei soggetti studiati era di 79.32 ± 3.08 anni (range 75-83 anni) e MPI era di 0.69 ± 0.02 (range 0.65-0.76). L'impossibilità alla deambulazione era determinata da ictus cerebrali in 8/12 pazienti e trauma midollare in 4/8 pazienti.

Disegno sperimentale

Il disegno sperimentale prevedeva una sezione sham e una sezione sperimentale con HTEMS effettuate in due giorni diversi e consecutivi. L'esperimento prevedeva che 6 pazienti erano sottoposti il primo giorno a HTEMS (gruppo A) della durata di 2 ore e i restanti sei pazienti ad esperimento sham (durante il quale ai pazienti veniva applicato un monitor HTEMS ma senza l'erogazione della corrente elettrica) (gruppo B). Sia immediatamente prima della fase sperimentale che della fase sham tutti i pazienti erano sottoposti a infusione di 500 cc di glucosata al 5%.

Dopo 24 ore i pazienti del Gruppo A erano shiftati a fase Sham, mentre i pazienti del Gruppo B erano shiftati a HTEMS. Sia durante la fase sperimentale che nella fase sham tutti i pazienti effettuavano una raccolta delle urine nelle 4 ore successive all'esperimento.

Come già descritto precedentemente, HTEMS era effettuata con HiToP 184 (gbo Medizintechnik, Rimbach, Germany) [11]. Durante l'esperimento gli elettrodi erano posti in regione dei quadricipiti femorali e l'intensità della stimolazione elettrica era aggiustata per evitare sensazioni dolorose per circa 2 ore di trattamento.

Multidimensional Prognostic Index

Il Multidimensional Prognostic Index (MPI) è un nuovo strumento prognostico per valutare il rischio di mortalità ad un anno basato sulla esecuzione di una Valutazione Multidimensionale (VMD) dell'anziano [10]. L'MPI è costituito da 8 domini con 63 domini ricavati dai seguenti strumenti della VMD: Activities of Daily Living (ADL), Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ), Mini Nutritional

Assesement (MNA), scala di Exton-Smith, Comorbidity Index Rating Scale (CIRS), numero di farmaci e stato sociale-abitativo [10].

Con tale indice è possibile identificare tre gruppi di soggetti a diverso grado di rischio di mortalità, basso (0 e 0.33), moderato 0.34 e 0.66, e severo (>0.66). MPI presenta un valore prognostico di mortalità superiore al valore dimostrato dagli altri parametri che sono stati impiegati per costruire l'MPI, ad indicare che la multidimensionalità è il criterio preponderante nel giustificare prognosticamente l'outcome clinico dell'anziano. La conoscenza prognostica dell'outcome del paziente anziano può indirizzare o influenzare le scelte diagnostiche e terapeutiche [12] [13] [14] (full text) [15] [16] [17].

La misura dell'ossido nitrico era effettuata come già descritto in nostri precedenti lavori [11].

Statistica

Tutti I valori sono riportati come media±DS. L'analisi della varianza (ANOVA) era usata per comparare i due gruppi. La significatività statistica era fissata a $p<0.05$.

Tabella 1. Data of patients

	Before HTEMs	After HTEMs	p
Number	12		
Males	6		
Age, years	79.32±3.08		
BW, kg	55±7		
MPI	0.69±0.03		
Creatinine	2.61±0.34	2.49±0.35	0.403
Urea	96±21	92±21	0.645
Emoglobin	11.3±2.2	10.9±2.5	0.681
Albumin	3.7±0.2	3.6±0.2	0.234
Na	140.5±1.9	140.7±1.7	0.788
K	4.86±0.68	5.13±0.54	0.293
Ca	9.24±0.66	9.18±0.61	0.819
P	4.24±0.48	4.24±0.42	0.995
Bicarbonate	21.33±1.5	21.5±1.31	0.77
Cl	103±5	105±5	0.338
LDH	314±66	304±72	0.726
CPK	111±66	112±21	0.961
GOT	14.1±3.2	13.8±3.6	0.94
GPT	9.0±2.4	8.6±2.7	0.705
Troponin	66±38	64±41	0.902
Myoglobin	107±14	106±16	0.872

Risultati

L'età media dei soggetti sottoposti allo studio era 79 ± 3 anni; il 50% di essi era di sesso maschile; il Filtrato Glomerulare Renale era 22 ± 6 ml/min.

Come mostrato nella Tabella 1 HTEMS non produce differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli usuali elementi ematochimici misurati, sebbene la creatininemia si riduca del 4.6% ($p=NS$) durante HTEMS.

Nella Tabella 2 sono mostrate le variazioni del volume urinario che aumenta del 22% durante la fase sperimentale ($p=0.049$), e della creatininuria (che aumenta del 40%, $p=0.034$), con conseguente miglioramento della clearance della creatinina che aumenta del 26% ($p=0.041$). Non vi è differenza statistica per l'azoturia (che aumenta dell'11%, $p=0.526$), la sodiuria (che si riduce del 42%, $p=0.121$) e la potassiuria ($p=0.491$).

Come mostrato in Figura 1 NOx varia da 44.1 ± 5.1 a 38.4 ± 5.3 dopo la prima ora, a 36.4 ± 4.8 dopo la seconda ora per tornare a 41.1 ± 5.7 alla terza ora e a 46.9 ± 5.0 $\mu\text{M/L}$ alla quarta ora ($p=0.008$) durante HTEMS, mentre rimane invariata, rispettivamente 43.6 ± 6.1 , 43 ± 6.4 , 42.8 ± 5.5 , 43 ± 4.7 , e 42.8 ± 5.8 $\mu\text{M/L}$ durante la fase Sham ($p=0.992$).

ET-1 non varia né durante HTEMS ($p=NS$) rispetto al valore basale di 2.26 ± 0.61 pg/L, né durante la fase Sham rispetto al valore di 2.33 ± 0.65 pg/L.

La Figura 2 mostra le variazioni della creatininuria (mg/min) nelle due fasi sperimentali: essa aumenta durante HTEMS dell'85% durante la prima ora e si riduce fino ad un aumento del 48% durante la quarta ora; in Sham non si evidenzia nessuna modificazione dell'escrezione urinaria di creatinina.

Parimenti, come si evince dalla Figura 3, il volume urinario aumenta del 31% durante la prima ora e si riduce nelle ore successive fino a +21% durante la quarta ora.

Tabella 2. Urinary data of patients

	Before HTEMS	After HTEMS	p
Urinary flow, ml/min	0.71 ± 0.22	0.87 ± 0.15	0.049
Urinary Creatinine, mg/min	0.32 ± 0.19	0.53 ± 0.26	0.034
Urinary Urea, mg/min	6.79 ± 2.19	7.55 ± 3.45	0.526
Urinary Na, mmol/min	0.059 ± 0.026	0.034 ± 0.047	0.121
Urinary K, mmol/min	0.020 ± 0.007	0.018 ± 0.007	0.491
GFR, ml/min	21.8 ± 5.8	27.4 ± 4.5	0.039

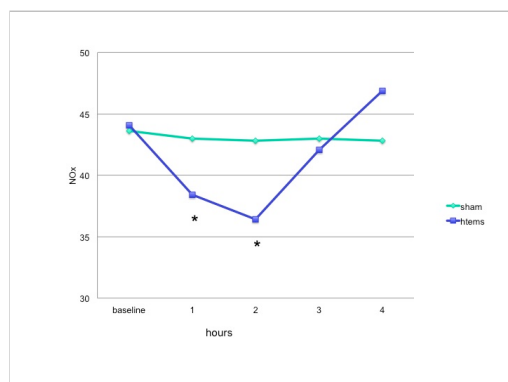


Figura 1.
Andamento dei valori di NOx durante HTEMS (* $p<0.05$)

Discussione

La miopatia uremica è stata descritta da oltre 100 anni ed è stata definita come riduzione della forza muscolare conseguente ad alterato metabolismo delle proteine muscolari per proteolisi ATP dipendente del proteosoma-ubiquitina, ad acidosi metabolica, a microinfiammazione, a cambiamenti ormonali, a meccanismi immunologici, ad Angiotensina II, a condizioni comorbide che sono associate alla Malattia Renale Cronica (MRC) [4].

L'immobilità e l'inattività muscolare sicuramente determinano un peggioramento di questo aspetto della MRC, soprattutto in pazienti con età avanzata e peggioramento delle loro capacità sia cognitive che di mobilità. È ormai noto, inoltre, che l'endotelio è coinvolto nella regolazione del flusso sanguigno, della permeabilità di barriera e nella protezione contro la iperviscosità del sangue e l'infiammazione [17].

Inoltre nel rene NOx è coinvolto nella regolazione del flusso ematico, nell'emodinamica glomerulare e midollare, nel feedback tubulo-glomerulare, nella secrezione di renina e nell'omeostasi del volume extracellulare [18] [19] (full text) [20] (full text) [21] (full text) [22] (full text).

Il nostro gruppo ha già applicato HTEMS in soggetti con Insufficienza Renale Acuta, dimostrando che i soggetti sottoposti a HTEMS avevano un periodo di anuria inferiore e un più precoce recupero della funzione renale, e che tali effetti vedevano coinvolto il NOx [11] [12] [13] [14] (full text) [15] [16] [17] [18] [19] (full text) [20] (full text) [21] (full text) [22] (full text) [23]. La nostra ipotesi era che la stimolazione muscolare prodotta da HTEMS produceva effetti circolatori con stimolazione della microcircolazione periferica [24] [25]. Altri AA. hanno dimostrato che HTEMS stimola il flusso ematico non solo localmente ma anche nel circolo sistemico. Nei pazienti acuti è stato dimostrato che la sua applicazione era associata ad un miglioramento della microcircolazione del muscolo tenare [26]. Vi sono altre

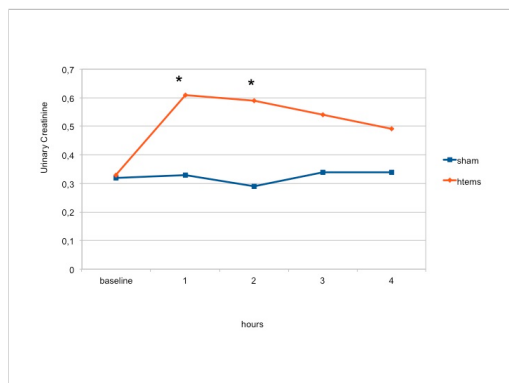


Figura 2.
Andamento della creatininuria durante HTEMS (* $p < 0.05$)

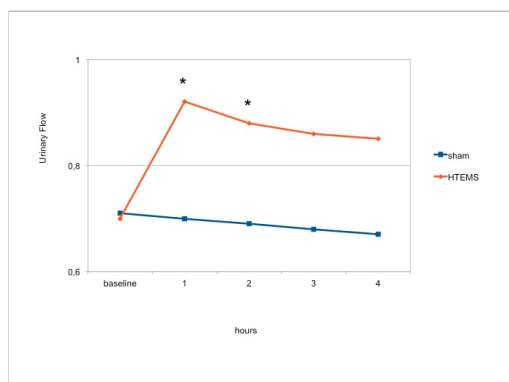


Figura 3.
Variazioni del volume urinario durante HTEMS (* $p < 0.05$)

osservazioni che HTEMS può incrementare il GFR [27]. HTEMS induce, quindi, effetti circolatori causati da una maggiore biodisponibilità di NOx. In vitro studi su volontari ha mostrato che lo *shear stress* è la chiave di attivazione di NOx e della sua generazione [28] (full text) [29] (full text).

I dati di questo studio mettono in evidenza un effetto benefico di HTEMS nello stimolare un miglioramento della funzione renale con aumento del volume urinario e dell'eliminazione urinaria di creatinina in soggetti con grave atrofia muscolare da inattività fisica.

Analizzando i livelli di NOx si evidenzia come la stimolazione neuromuscolare produca un maggior consumo (e successiva produzione) di NOx, che potrebbe indicare l'intervento di tale molecola ormonale anche a livello renale.

Questo è uno studio pilota, e non vi sono evidenze scientifiche da parte di altri studi sull'argomento. Pertanto, anche perchè rappresenta un sentiero speculativo inesplorato, esso presenta importanti bias. Infatti vi è un piccolo numero di pazienti reclutati in un lungo periodo; l'esperimento è in acuto e perciò non evidenzia l'eventuale effetto benefico a lungo termine né è possibile dedurre atteggiamenti terapeutici da utilizzare in clinica. Sono, perciò, necessarie future investigazioni in questo campo sperimentale che, però, appare molto interessante per le potenzialità terapeutiche di un trattamento a bassissimo costo. Infatti, recentissimamente, è stato evidenziato che una stimolazione elettrica a bassa frequenza può avere un effetto benefico nel prevenire l'atrofia muscolare in topi 5/6 nefrectomizzati [30]. Risulta che tale tecnica inibisce la riduzione di IGF-1 indotta dall'uremia e produce un aumento dei marker di sintesi proteica e miogenesi e miglioramento del metabolismo delle proteine muscolari [30]. È soltanto uno studio sperimentale su topi, ma va nella stessa direzione segnalata dal nostro esperimento.

In conclusione i nostri dati mostrano che HTEMS migliora la microcircolazione e, attraverso tale meccanismo, potrebbe contribuire a ridurre l'evoluzione del danno renale in soggetti anziani con CKD e con grave atrofia muscolare.

Bibliografia

[1] Berkelhammer CH, Leiter LA, Jeejeebhoy KN et al. Skeletal muscle function in chronic renal failure: an index of nutritional status. The American journal of clinical nutrition 1985 Nov;42(5):845-54 (full text)

[2] Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. Kidney international 1998 Mar;53(3):773-82 (full text)

[3] Sietsema KE, Amato A, Adler SG et al. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. Kidney international 2004 Feb;65(2):719-24

[4] Fahl AH Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014 Sep;29(9):1655-65

[5] Swash M Nitric oxide and muscle weakness. Neurology 2011 Mar 15;76(11):940-1

[6] Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. Journal of

applied physiology (Bethesda, Md. : 1985) 2004 Jan;96(1):101-6 (full text)

[7] Calvert JW Cardioprotective effects of nitrite during exercise. Cardiovascular research 2011 Feb 15;89(3):499-506 (full text)

[8] Gibson JN, Smith K, Rennie MJ et al. Prevention of disuse muscle atrophy by means of electrical stimulation: maintenance of protein synthesis. Lancet (London, England) 1988 Oct 1;2(8614):767-70

[9] Rose B, Lankisch M, Herder C et al. Beneficial effects of external muscle stimulation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association 2008 Nov;116(10):577-81

[10] Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. Rejuvenation research 2008 Feb;11(1):151-61

[11] Di Iorio B, Torraca S, Gustafiero P et al. High-frequency external muscle stimulation in acute kidney injury (AKI): potential

shortening of its clinical course. *Clinical nephrology* 2013 Jan;79 Suppl 1:S37-45

[12] Pilotto A, Addante F, Ferrucci L et al. The multidimensional prognostic index predicts short- and long-term mortality in hospitalized geriatric patients with pneumonia. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2009 Aug;64(8):880-7

[13] Schocken DD. Prognosis of Heart Failure in the Elderly. Not an Affair of the Heart? *Circ Heart Fail* 2010

[14] Pilotto A, Addante F, Franceschi M et al. Multidimensional Prognostic Index based on a comprehensive geriatric assessment predicts short-term mortality in older patients with heart failure. *Circulation. Heart failure* 2010 Jan;3(1):14-20 (full text)

[15] Pilotto A, Addante F, D'Onofrio G et al. The Comprehensive Geriatric Assessment and the multidimensional approach. A new look at the older patient with gastroenterological disorders. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 2009;23(6):829-37

[16] Pilotto A, Sancarolo D, Panza F et al. The Multidimensional Prognostic Index (MPI), based on a comprehensive geriatric assessment predicts short- and long-term mortality in hospitalized older patients with dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2009;18(1):191-9

[17] Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T et al. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free radical biology & medicine* 2006 Jan 15;40(2):295-302

[18] Zoccali C The endothelium as a target in renal diseases. *Journal of nephrology* 2007 Nov-Dec;20 Suppl 12:S39-44

[19] Brodsky SV, Yamamoto T, Tada T et al. Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells. *American journal of physiology. Renal physiology* 2002 Jun;282(6):F1140-9 (full text)

[20] Ling H, Gengaro PE, Edelstein CL et al. Effect of hypoxia on proximal tubules isolated from nitric oxide synthase knockout mice. *Kidney international* 1998 Jun;53(6):1642-6 (full text)

[21] Tripatara P, Patel NS, Webb A et al. Nitrite-derived nitric oxide protects the rat kidney against ischemia/reperfusion injury in vivo:

role for xanthine oxidoreductase. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Feb;18(2):570-80 (full text)

[22] De Deyn PP, Vanholder R, D'Hooge R et al. Nitric oxide in uremia: effects of several potentially toxic guanidino compounds. *Kidney international. Supplement* 2003 May;(84):S25-8 (full text)

[23] Di Iorio B, Marzocco S, Micco LD et al. High-tone external muscle stimulation in patients with acute kidney injury (AKI): beneficial effects on NO metabolism, asymmetric dimethylarginine, and endothelin-1. *Clinical nephrology* 2014 Nov;82(5):304-12

[24] Naicker S, Bhoola KD Endothelins: vasoactive modulators of renal function in health and disease. *Pharmacology & therapeutics* 2001 Apr;90(1):61-88

[25] Wikström SO, Svedman P, Svensson H et al. Effect of transcutaneous nerve stimulation on microcirculation in intact skin and blister wounds in healthy volunteers. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery / Nordisk plastikkirurgisk forening [and] Nordisk klubb for handkirurgi* 1999 Jun;33(2):195-201

[26] Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT et al. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2006 Aug;13(4):592-7

[27] Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999 Jun 10;399(6736):601-5

[28] Basi S, Pupim LB, Simmons EM et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *American journal of physiology. Renal physiology* 2005 Aug;289(2):F259-64 (full text)

[29] Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000 Feb 15;101(6):676-81 (full text)

[30] Hu L, Klein JD, Hassounah F et al. Low-frequency electrical stimulation attenuates muscle atrophy in CKD--a potential treatment strategy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2015 Mar;26(3):626-35